




KETOROLAC-CONTAINING RESERVOIR TYPE CATAPLASM**Publication number:** JP6166619 (A)**Publication date:** 1994-06-14**Inventor(s):** MUKAI KATSUYA**Applicant(s):** HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO**Classification:**

- international: A61K9/70; A61K31/40; A61K31/407; A61K47/10; A61K47/34;
A61K47/44; A61P25/04; A61P29/00; C07D487/04; A61K9/70;
A61K31/40; A61K31/407; A61K47/10; A61K47/34;
A61K47/44; A61P25/00; A61P29/00; C07D487/00; (IPC1-
7): A61K31/40; A61K9/70; A61K31/40; C07D487/04

- European: A61K9/70E; A61K31/40

Application number: JP19920155672 19920522**Priority number(s):** JP19920155672 19920522**Also published as:** JP3477211 (B2) WO9324114 (A1) AU4089093 (A)**Abstract of JP 6166619 (A)**

PURPOSE: To obtain a reservoir type cataplasm containing a nonsteroidal antiphlogistic sedative agent consisting of ketorolac as a pharmacologically active substance. **CONSTITUTION:** The reservoir type cataplasm consists of (A) a medicine storage composed of a pharmacologically active substance consisting of ketorolac or pharmaceutically permissible salt thereof and a gel base consisting of glycols, lower alcohol, water and a water-soluble high polymer or a gel base consisting of an aliphatic alcohol and a polyhydric alcohol or a gel base of paraffins or silicones and (B) an administration device for applying the medicine to skin surface.

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

3/4

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-166619

(43)公開日 平成6年(1994)6月14日

| (51)Int.Cl. ⁵ | 識別記号 | 庁内整理番号 | FI | 技術表示箇所 |
|--------------------------|-------|---------|----|--------|
| A 6 1 K 31/40 | A B E | 9360-4C | | |
| | A A H | 9360-4C | | |
| 9/70 | 3 0 9 | 9165-4C | | |
| C 0 7 D 487/04 | 1 3 7 | 7019-4C | | |

審査請求 未請求 請求項の数5(全7頁)

(21)出願番号 特願平4-155672

(22)出願日 平成4年(1992)5月22日

(71)出願人 000160522

久光製薬株式会社

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地

(72)発明者 迎 勝也

茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久

光製薬株式会社筑波研究所内

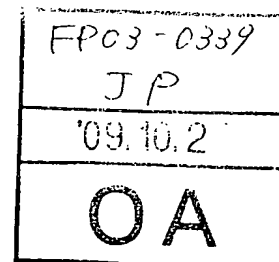
(74)代理人 弁理士 村山 みどり

(54)【発明の名称】 ケトロラック含有リザーバー型貼付剤

(57)【要約】

【目的】 薬理活性物質としてケトロラックなる非ステロイド系消炎鎮痛剤を含有してなるリザーバー型貼付剤の提供を目的とする。

【構成】 ケトロラック又は医学的に許容される塩からなる薬理活性物質とグリコール類、低級アルコール、水および水溶性高分子からなるゲル基剤、又は脂肪族アルコールと多価アルコールからなるゲル基剤、あるいはパラフィン類又はシリコン類のゲル基剤からなる薬剤貯槽と薬剤を皮膚面へ適用するための投与装置からなるリザーバー型貼付剤。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 薬理活性物質として、ケトロラック又は医学的に許容される塩を含有してなるリザーバー型貼付剤。

【請求項2】 ケトロラック又は医学的に許容される塩からなる薬理活性物質とグリコール類、低級アルコール、水および水溶性高分子のゲル基剤からなる薬物貯槽を有する請求項1記載のリザーバー型貼付剤。

【請求項3】 ケトロラック又は医学的に許容される塩からなる薬理活性物質と脂肪族アルコールおよび多価アルコールのゲル基剤からなる薬剤貯槽を有する請求項1記載のリザーバー型貼付剤。

【請求項4】 ケトロラック又は医学的に許容される塩からなる薬理活性物質とパラフィン類、又はシリコン類のゲル基剤からなる薬剤貯槽を有する請求項1記載のリザーバー型貼付剤。

【請求項5】 請求項2～4記載の薬剤貯槽と薬剤を皮膚面へ適用するための投与装置からなるリザーバー型貼付剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、薬理活性物質としてケトロラックを含有し、顕著な炎症・鎮痛効果を有するリザーバー型貼付剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 本発明の薬理活性物質であるケトロラックの化学名は、(±)-5-ベンゾイル-2, 3-ジヒドロ-3H-ピロリジン-1-カルボン酸(別名: 5-ベンゾイル-1, 2-ジヒドロ-3H-ピロロ[1, 2-a]ピロール-1-カルボン酸)である。ケトロラックは米国のシンテックス社において最初に合成され、その方法が特開昭62-54109号報に開示されている。ケトロラックは、抗炎症作用および鎮痛作用に優れた化合物であり、慢性関節リウマチ、変形性関節症、筋肉痛、外傷ならびに手術後の鎮痛等の治療等に優れた効果を有する非ステロイド系の消炎鎮痛剤である。ケトロラックまたはその塩を含有する製剤としては、特開昭61-191686号報に経口剤および注射剤が開示されている。また、特開昭58-172314号報には点眼剤について記載されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 従来開示されたケトロラック含有製剤において、まず、経口剤の場合には優れた抗炎症・鎮痛効果を有しているものの、連用による胃腸、肝臓、腎臓障害等の副作用をまわくまわく、かかる副作用は安全性の面で好ましいものではなく解決すべき重要な課題の一つである。注射剤においては、速効性は期待できるものの患者は新たな苦痛を受けなければならない、特に投与の回数が重なる場合や注射する部位によっては問題が多く解決されることが望まれる課題であ

る。また、点眼剤の場合には、所定の治療効果を得るための薬剤投与量を厳密に設定することが困難であるという製剤として基本的な課題を有している。

【0004】 また、麻薬を含有する鎮痛パッチ製剤が市販されているが、患者の耽溺性の問題があり、また病院での処方麻酔医の支持に従わなければならない点での制約がある。本発明は、経口剤、注射剤、点眼剤の有する問題点を克服し、さらに、処方上の制約を伴わない新たな製剤を得ることにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意研究を重ねた結果、ケトロラックをリザーバー型の貼付剤となし経皮適用することにより、顕著な皮膚透過性と優れた抗炎症・鎮痛効果並びに安全性の高い製剤となすことができることを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明のリザーバー型貼付剤はケトロラック又は医学的に許容されるその塩からなる薬理活性物質とグリコール類、低級アルコール、水および水溶性高分子からなるゲル基剤、又は脂肪族アルコールおよび多価アルコールからなるゲル基剤、又はパラフィン類、シリコン類のゲル基剤からなる薬物貯槽を有するリザーバー型貼付剤に関するものである。

【0006】 以下具体的に本発明を説明する。本発明のリザーバー型貼付剤は、薬理活性物質としてケトロラック又は医学的に許容される塩を含有し、優れた抗炎症作用・鎮痛作用を有する経皮適用のリザーバー型貼付剤である。尚、ケトロラックの医学的に許容される塩とは、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、およびアルミニウム等の無機塩基、あるいは、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トロメタミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、ピペリジン、ピペラジン、コリンおよびカフェイン等の有機塩基の1種あるいは2種以上とから生成される塩である。以下、医学的に許容される塩も含めてケトロラックと総称する。

【0007】 ケトロラックは、本発明のリザーバー型貼付剤1枚中における量として10～100mgを含有させることが好ましく、10mg未満では十分な鎮痛効果およびその持続性が得られず、100mgを越えた場合には消化管または皮膚における障害を発症する可能性があり好ましくない。ケトロラックを経皮的に投与する本発明のリザーバー型貼付剤は、ケトロラック及びゲル基剤からなる薬剤貯槽と、薬剤を皮膚面へ適用するための投与装置から構成される。

【0008】 まず、薬剤については、治療に有効な量のケトロラックの皮膚透過性が得られることが必要で、また、皮膚に対する刺激性が少なく安全性に優れること、保存中に実質的に化学的変質が起こらないことが望ましい。薬剤貯槽はケトロラックを含有する他、基剤成分として必要に応じて経皮吸収促進剤、ゲル化剤、殺菌剤、

酸化防止剤、紫外線吸収剤、充填剤、増粘剤、乳化剤、pH調整剤、皮膚刺激低減剤、防腐剤、保湿剤、水、溶解剤等の外用剤として周知の添加剤を配合することができる。

【0009】これらの添加剤のうち経皮吸収促進剤については、ケトロラックの皮膚透過速度として、ケトロラックの局所作用のみを期待する場合には、 $50 \sim 200 \mu\text{g}/\text{hr}$ の速度に、全身性の治療効果を期待する場合には、 $200 \sim 2000 \mu\text{g}/\text{hr}$ の速度となるように設定する。ここにおいて、 $50 \mu\text{g}/\text{hr}$ 未満の透過速度では十分な局所作用が得られず、 $2000 \mu\text{g}/\text{hr}$ を越える場合には皮膚や消化管における副作用発現の可能性が高くなり好ましくない。経皮吸収促進剤の例としては、エタノール、オレイン酸、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オン、1-メントール、d-リモネン等周知のものを使用することができる。

【0010】ゲル化剤ないしは増粘剤については、薬剤粘度が $500 \sim 20000 \text{ cps}$ の範囲になるよう配合することが望ましい。薬剤粘度が 500 cps 未満の場合、パッチ剤を皮膚面に貼付すると薬剤が薬剤貯蔵槽から漏出し易く好ましくない。薬剤粘度が 20000 cps を越える場合には必要な薬剤の皮膚透過性を得ることが難しくなる。ゲル化剤ないしは増粘剤は、薬剤系に可溶な高分子で例えば、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースナトリウム、寒天、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、メチルビニルエーテル-無水マレイン酸共重合体等を用いることができる。

【0011】pH調整剤については、薬剤系のpHが $3 \sim 8$ の範囲になるよう配合することが望ましい。系のpHが8より低い場合、皮膚刺激性の点で不利となる。また、pHが7より高い場合にも皮膚刺激性の点で不利となり、薬剤成分の皮膚透過性の面でも好ましくなくなる。pH調整剤は、例えば、クエン酸、酢酸、リン酸ナトリウム等周知のものを用いることができる。

【0012】薬剤貯槽の基剤となる処方は、一実施態様として、グリコール類、低級アルコール、水、水溶性高分子を含有するゲル基剤があげられる。ここにおいて、グリコール類は皮膚に対し保湿作用をもたらして一般的には薬剤の皮膚刺激性を緩和する他、主剤であるケトロラックの薬剤中での溶解濃度を高め、あるいは、薬剤の皮膚透過性を高める等の作用を有する。グリコール類とは、具体的には、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール等が好ましい。グリコール類の配合量は、 $5 \sim 90 \text{ wt}\%$ の範囲であることが望ましい。 $5 \text{ wt}\%$ 未満の場合には、皮膚刺激性の面で好ましくなく、 $90 \text{ wt}\%$ を越える場合薬剤の皮膚透過性の面で十分ではない。

【0013】低級アルコールは、主として主剤の経皮吸収性を高める目的で用いられる。低級アルコールとは、具体的には、エタノール、プロパノール、ブタノール、アミルアルコール、ヘキサノール等があげられる。低級アルコールの配合量は、 $5 \sim 50 \text{ wt}\%$ の範囲が好ましい。 $5 \text{ wt}\%$ 未満の場合には必要な薬剤の皮膚透過性が得られない。 $50 \text{ wt}\%$ を越える場合には、薬剤の皮膚刺激性の点で不利となる。

【0014】水溶性高分子は、薬剤の粘性を調整してパッチを皮膚に適用した際のパッチからの薬剤の漏出を防ぐ為に用いられる。従ってこの場合、水溶性高分子とは本実施態様の薬剤系に対して溶解する高分子を意味し、外用剤として周知のものをを用いることができるが、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースナトリウム、寒天、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、メチルビニルエーテル-無水マレイン酸共重合体などを好適に使用することができる。

【0015】本実施態様における薬剤の調製法は、例えば、まず、(a) 水に水溶性高分子を膨潤させ、(b) ケトロラック誘導体をグリコール類と低級アルコール中に溶解させ、次いで(b)を(a)に加えた後pHをアルカリ性にしてゲル化することにより得ることができる。また、薬剤貯槽の基剤となる別の実施態様として、脂肪族アルコールと多価アルコールを含有するゲル基剤があげられる。

【0016】脂肪族アルコールは、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、イソステアリルアルコール、アラキルアルコール、オレイルアルコールなどがあげられる。ここで、ラウリルアルコールよりも炭素数の少ない脂肪族アルコールは、皮膚刺激性が比較的に強いために好ましくない。一方、アラキルアルコールよりも炭素数の多い脂肪族アルコールについては、薬剤中にロウ状の塊状物を生じるために好ましくない。脂肪族アルコールの配合量は $10 \sim 50 \text{ wt}\%$ の範囲が好ましい。 $10 \text{ wt}\%$ よりも少ない場合には、薬剤の流動性が高すぎるために製剤を皮膚に貼着している際に薬剤が適用面の外まで漏出する恐れがある。 $50 \text{ wt}\%$ よりも多い場合には、薬剤の皮膚刺激性が高くなり好ましくない。

【0017】多価アルコールは、プロピレングリコール、ブチレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリセリン、ポリグリセリンなどが皮膚に対する刺激性が少なく好ましい。多価アルコールの配合量は、 $25 \sim 60 \text{ wt}\%$ の範囲が好ましい。 $25 \text{ wt}\%$ よりも少ない場合、薬剤の流動性が小さくなりすぎる為にケトロラックの放出性の点で不利となる。 $60 \text{ wt}\%$ よりも多い場合には、逆に薬剤流動性が高すぎるため薬剤漏出性の問題が生じる。本実施態様に

においては、必要に応じてオリブ油、カルナウバロウ、硬化油、ゴマ油、大豆油、ヒマシ油、ラノリン、流動パラフィン、ワセリン等の油脂類や、アジピン酸ジイソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル、あるいは、モノオレイン、モノミリスチン、モノラウリン等の脂肪酸エステル類を配合することができる。

【0018】本実施態様における薬剤の調製法は、例えば、ケトロラックを脂肪族アルコールおよび多価アルコールに加え60℃に加熱して均一に溶解する。続いて、これを徐々に攪拌しながら冷却することで調整できる。さらに、薬剤貯槽の基剤となる別の実施態様として、パラフィン類、シリコン類を含有するゲル基剤があげられる。パラフィン類は、流動パラフィン（局方）、流動ポリイソブチレン、スクワラン、ワセリン（局方、粧原基）などが安全性の上で好ましい。シリコン類は、特に限定はないが、ポリジメチルシロキサンが安全性の上で好ましい。本実施態様の配合比率については、ワセリンやポリジメチルシロキサン等の軟ワックス成分と他の液状成分の比率によって薬剤の粘性を調節する。軟ワックス成分と液状成分の比率は、5:1から2:3の間が好ましい。また、必要に応じてケトロラックの溶解剤としてエタノール、クロタミトン、ハッカ油等を配合することもできる。

【0019】本実施態様における薬剤の調製法は、例えば、ケトロラックを溶解剤中に加熱溶解する。これをパラフィン中に均一に混合し、さらに軟ワックス成分を加えて混合することで調整できる。一方、薬剤を皮膚面へ適用するためのリザーバー型の投与装置としては、特に限定はないが、外用剤として周知のものを用いることができる。投与装置の構成は、一般的には、薬剤に対して実質的に非透過性の裏打ち材層、薬剤層を皮膚面へと供給させるための薬剤放出材層、装置を皮膚面へ接着させるための感圧性接着剤層、およびかかる感圧性接着剤層を保護するための剥離ライナー層とから構成される。ここにおいて、薬剤は、裏打ち材層と薬剤放出材層との間に封入され薬剤貯槽が形成される。また、装置の使用に際しては、剥離ライナー層を剥して、装置を患者の皮膚面へ貼着固定する。

【0020】裏打ち材層となるフィルムは、薬剤に対するいわゆるバリア性が必要とされ、また、薬剤放出材層と容易に接着可能であることが望ましい。具体的には、アルミニウム、エチレンービニルアセテート共重合体、セルロース、セルロースアセテート、ナイロン、ポリエステル、ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、ポリプロピレンなどの素材があげられる。これらの素材は、必要に応じて積層し、フィルムとしての柔軟性、薬剤放出材層との間の接着性、薬剤成分に対するバリア性を調整することができる。

【0021】薬剤放出材層となる膜材は、薬剤を物理的

に保持して薬剤の投与面積を一定にすること、および薬剤の皮膚透過性を調整することの為に用いられる。従って、装置を皮膚面に適用した際に、薬剤が流動してしまう恐れがないような固形性を保っていれば、必ずしも薬剤放出材層を設ける必要はない。薬剤放出材層は、具体的には、エチレンービニルアセテート共重合体、スチレンーイソブレンスチレンブロック共重合体、ヒドロキシメタアクリレート、ポリイソブレン、ポリエステル、ポリエチレン、ポリブタジエン、ポリプロピレン、ポリジメチルシロキサン等の素材が必要に応じて使用できる。なお、膜材は、非多孔性または多孔性の膜状、紙ないしは不織布状の形態に加工することにより、薬剤の膜材透過性を調整することができる。

【0022】感圧性接着剤層は、装置を皮膚面に対して接着固定するための接着性が必要であり、皮膚に対する安全性に優れることが望ましい。具体的には、アクリル酸エステル重合体、カルボキシメチルセルロースナトリウム、スチレンーイソブレンスチレンブロック共重合体、天然ゴム、ビニルエーテル共重合体、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリジメチルシロキサン、メタクリル酸エステル重合体等をベースポリマーとする感圧性接着剤があげられ、接着性・安全性の調整のため必要に応じて周知の添加剤を配合することができる。また、かかる感圧性接着剤層中に薬剤組成物の一部をあらかじめ配合しておくことも問題ない。

【0023】剥離ライナー層となるフィルムは、周知の素材を用いることが可能で、具体的には、アルミニウム、セルロース、ポリエステル、ポリエチレン、ポリプロピレン等が好ましく、必要に応じてこれらのフィルムを積層してもよい。また、その表面をシリコン、界面活性剤あるいはフルオロカーボン等で処理するか、または、剥離ライナー素材中に周知の添加剤を配合したり、剥離ライナー表面に凹凸をつけたりすることにより、感圧性接着剤から剥離する際の剥離性を調整してもよい。必要に応じて投与装置の構成として、装置保存中における薬剤の漏出を防ぎ、安定性や装置の使用性等を改良するため、薬剤貯槽を密封するためのフィルムを追加することも問題ない。

【0024】なお、薬剤投与装置の形状は、装置の使用に支障がなければ特に限定しないが、例えば、円形、楕円形、多角形等の形状が好ましい。角ばった形状は装置の皮膚に対する接着性の上で好ましくない。また、装置の寸法については、薬剤を放出する面の面積として2~200cm²の範囲であることが望ましい。面積が2cm²よりも小さいと、剥離ライナーを剥離したり、装置を皮膚面へ貼着したりする際のハンドリングが容易でなくなり、面積が200cm²よりも大きいと装置の装着感が悪くなる。

【0025】

【作用】本発明のリザーバー型貼付剤は薬理活性物質と

10

20

30

40

50

してケトロラックを含有し、連用による消化管等の障害の恐れが少なく、注射剤のような投与の際の苦痛が少なく、かつ、一定した薬物投与を行うことのできる抗炎症・鎮痛作用を有する経皮投与製剤である。また、テープ剤、パップ剤等の他の経皮投与剤型と比較して薬剤組成の自由度が広く、高い経皮透過性が得られるため、局所のみならず全身性の治療効果を期待することができる。

2) 薬剤貯槽層 下記に示すゲル組成物 4 g を封入した。

| | |
|-----------------------|--------|
| ケトロラック | 5部 |
| 1-メントール | 3部 |
| カルボキシビニルポリマー | 2部 |
| プロピレングリコール | 30部 |
| クエン酸トリエチル | 19部 |
| 精製水 | 39.4部 |
| 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン | 0.5部 |
| ジソプロパノールアミン | 1.1部 |
| | 100重量% |

カルボキシビニルポリマー 1部を精製水 23部に膨潤させ、これにプロピレングリコール 30部、クエン酸トリエチル 20部、ケトロラック 5部、及び 2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン 0.5部を混合した溶液を加え攪拌した。次に 1-メントール 3部とジソプロパノールアミン 1.1部を精製水 16.4部に溶解したものを加え、全体が均一になるまで充分に攪拌してゲル剤を得た。

3) 薬剤放出材層 ジュラガード

4) 感圧接着剤層 アクリル系粘着剤 (支持体周辺部)

1-4でこのリザーバー型貼付剤は構成され、剥離ライナーを薬剤放出面およびその周囲の感圧接着剤面にあて

2) 薬剤貯槽層 下記に示す油性ゲル組成物 4 g を封入した。

| | |
|------------|--------|
| ケトロラック | 5部 |
| 流動パラフィン | 70部 |
| ステアリルアルコール | 20部 |
| d-リモネン | 5部 |
| | 100重量% |

3) 薬剤放出材層 コートラン

4) 感圧性接着剤層 S I S 系粘着剤 (支持体周辺部)

1-4でこのリザーバー型貼付剤は構成され、剥離ライナーを薬剤放出面および感圧性接着剤面にあてがい積層物を作成した。

【0029】実施例 4

1) 裏打ち材層 ポリエステル系フィルム

2) 薬剤貯槽層 次のゲル組成物 4 g を封入した

| | |
|---------------|--------|
| ケトロラック | 5部 |
| シリコン | 80部 |
| グリセロールモノラウレート | 5部 |
| 1-メントール | 10部 |
| | 100重量% |

3) 薬剤放出材層 コートラン

4) 感圧性接着剤層 シリコン系粘着剤 (支持体周辺

【0026】

【実施例】次に本発明のリザーバー型貼付剤の製剤化の参考例、及び実施例を示すが、必ずしも下記の処方に限定されるものではない。

実施例 1

1) 裏打ち材層 ポリエステル系フィルム

がい積層物を作成した。

【0027】実施例 2

1) 裏打ち材層 ポリエステル系フィルム

2) 薬剤貯槽層 実施例 1 と同じゲル組成物 4 g を封入した。

3) 薬剤放出材層 ジュラガード

4) 感圧接着剤層 シリコン粘着剤

1-4でこのリザーバー型貼付剤は構成され、剥離ライナーを感圧接着剤面にあてがい積層物を作成した。

【0028】実施例 3

1) 裏打ち材層 ポリエステル系フィルム

2) 薬剤貯槽層 実施例 3 の組成物 4 g を封入した。

3) 薬剤放出材層 コートラン

4) 感圧性接着剤層 ポリイソブチレン系粘着剤

1-4でこのリザーバー型貼付剤は構成され、剥離ライナーを感圧性接着剤面にあてがい積層物を作成した。

【0030】実施例 5

1) 裏打ち材層 アルミ積層ポリエステル系フィルム

部)

1-4でこのリザーバー型貼付剤は構成され、剥離ライ

ナーを感圧性接着剤面にあてがい積層物を作成した。

【0031】実施例6

2) 薬剤貯槽層 実施例5のゲル組成物4gを封入した。

| | |
|---------------|--------|
| ケトロラック | 5部 |
| シリコン | 8.0部 |
| グリセロールモノラウレート | 5部 |
| 1-メントール | 10部 |
| | 100重量% |

3) 薬剤放出材層 コートラン

4) 感圧性接着剤層 シリコン粘着剤

1-4でこのリザーバー型貼付剤は構成され、剥離ライ

2) 薬剤貯槽層 次ぎに示すゲル剤4gを封入した。

| | |
|---------------|--------|
| ケトロラック | 5部 |
| ステアリルアルコール | 10部 |
| セチルアルコール | 10部 |
| ベヘニルアルコール | 10部 |
| プロピレングリコール | 20部 |
| 1、3-ブチレングリコール | 40部 |
| ラウリルアルコール | 5部 |
| | 100重量% |

3) 薬剤放出材層 コートラン

4) 感圧性接着剤層 シリコン粘着剤(支持体周辺部)

1-4でこのリザーバー型貼付剤は構成され、剥離ライナーを薬剤放出面および感圧性接着剤面にあてがい積層物を作成した。

【0033】実施例8

1) 裏打ち材層 アルミ積層ポリエステル系フィルム

2) 薬剤貯槽層 実施例7のゲル組成4gを封入した。

3) 薬剤放出材層 コートラン

4) 感圧性接着剤層 シリコン粘着剤

1-4でこのリザーバー型貼付剤は構成され、剥離ライナーを感圧性接着剤面にあてがい積層物を作成した。

【0034】比較例1

1) 精製水 44、7部に
2) ゼラチン 6部
3) ポリビニルアルコール 3部
4) カオリン 5部を混合機にて50℃で溶解、均一な分散液を得る。

次に予め調整しておいた

5) グリセリン 2.5部

6) ポリアクリル酸ソーダ 3部

1) 裏打ち材層 アルミ積層ポリエステル系フィルム

ナーを感圧性接着剤面にあてがい積層物を作成した。

【0032】実施例7

1) 裏打ち材層 アルミ積層ポリエステル系フィルム

の分散液、及び

7) 精製水 10部

8) ポリアクリル酸 2、5部の溶解液を投入攪拌混合し均一な練合物を得る。これに、ケトロラック0、3部を入れ混合溶解し均一な練合物を得る。これを展延機を用いて140cm²当り10gになるように所定の不織布に塗布し、この後ポリプロピレンフィルムにて覆い、所定の大きさに裁断し製品とした。次に本発明の具体的効果について試験例を挙げて詳細に説明する。

30 【0035】試験例1 マウスによる鎮痛試験

実施例1-8までの製剤と比較例を酢酸ライジング法によって経口剤をコントロールとして、体重20g前後のマウスを1群10匹に下記の条件で、被験薬剤(薬物放出面積4cm²)を背部へ貼付し、その1時間後に0、7%酢酸溶液(0、1ml/10g)を腹腔内注射し、その5分後より10分間に発現するライジング数を測定し、コントロール群と比較した。その試験結果を表1に示す。

【0036】

40 【表1】

| 被験薬剤 | d o s e | 平均ライジング数 |
|-------|---------|----------|
| 実施例 1 | 5 0 m g | 1 0 |
| 実施例 2 | 5 0 m g | 1 0 |
| 実施例 3 | 5 0 m g | 1 0 |
| 実施例 4 | 5 0 m g | 1 0 |
| 実施例 5 | 5 0 m g | 1 6 |
| 実施例 6 | 5 0 m g | 1 7 |
| 実施例 7 | 5 0 m g | 1 4 |

| | | |
|------------|---------|-----|
| 実施例 8 | 5 0 m g | 1 6 |
| 比較例 1 | 5 0 m g | 7 0 |
| 比較例 2 (注射) | 2 m g | 1 5 |
| 比較例 3 (経口) | 1 0 m g | 1 0 |

【0037】

試験例 2 ラットによる胃粘膜障害作用試験
 体重 200 g 前後のウイスター系雄ラット 1 群 8 匹を自

20

由給水下に 24 時間絶食した後、被験化合物を適用した。その際、実施例のリザーバー型貼付剤は電気カミソリで剃毛したラット背部に 2.4 cm 四方の同剤を貼付し、又、ケトロラック原末は 0.5%トラガントガム生理食塩液に懸濁して経口投与した。投与後 6 時間に動物を屠殺して胃を摘出し、大湾に沿って切開した。胃粘膜の潰瘍の有無を肉眼的に観察し、次式によって潰瘍発生率を算出した。

潰瘍発生率 (%) = (潰瘍発生動物数 / 実験に使用した動物数) × 100 試験結果を表 2 に示す。

【0038】

【表 2】

30

| 被験薬剤 | 投与経路 | 動物数 | 潰瘍発生率 (%) |
|---------------------------------------|------|-----|-----------|
| 対照群 (無処置) | — | 8 | 0 |
| 実施例 1 のリザーバー型貼付剤 (ケトロラック 50 mg 含有) | 経皮 | 8 | 0 |
| ケトロラック原末 (50 mg) | 経口 | 8 | 100 |

【0039】

【発明の効果】本発明のケトロラック含有のリザーバー型貼付剤の全身的な鎮痛効果は試験例 1 の試験結果から明らかなように通常の湿布製剤よりも高く、しかも静注、経口と同等な効果を示す。又、試験例 2 の試験結果からも明らかなように本発明のリザーバー型貼付剤は胃

粘膜に対する潰瘍形成は全くみられず、安全性の極めて高い投与方法であることが判明した。又、その全身的な鎮痛作用のみならず注射時の患者の疼痛苦痛軽減、肝臓の初回通過効果の回避という観点からも社会に役立つ医薬品製剤として有用である。